

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wakix 4,5 mg filmovertrukne tabletter

Wakix 18 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Wakix 4,5 mg filmovertrukket tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg filmovertrukket tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Wakix 4,5 mg filmovertrukket tablet

Hvid, rund, bikonveks filmovertrukket tablet, diameter 3,7 mm, mærket med "5" på den ene side.

Wakix 18 mg filmovertrukket tablet

Hvid, rund, bikonveks filmovertrukket tablet, diameter 7,5 mm, mærket med "20" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Wakix er indiceret til voksne, unge og børn fra 6 år til behandling af narkolepsi med eller uden katapleksi hos voksne (se også pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af søvnforstyrrelser.

Dosering

Voksne

Wakix skal anvendes ved den laveste effektive dosis, afhængigt af patientens respons og tolerance, ifølge et optitreringsskema, uden at overskride en dosis på 36 mg dagligt:

- Uge 1: initialdosis på 9 mg (to 4,5 mg tabletter) dagligt.
- Uge 2: dosis kan øges til 18 mg (én 18 mg tablet) dagligt eller reduceres til 4,5 mg (én 4,5 mg tablet) dagligt.

- Uge 3: dosis kan øges til 36 mg (to 18 mg tabletter) dagligt.

Dosis kan reduceres (ned til 4,5 mg dagligt) eller øges (op til 36 mg dagligt) når som helst i henhold til lægens vurdering og patientens respons.

Den totale daglige dosis skal administreres som en enkelt dosis om morgenen under morgenmaden.

Opretholdelse af virkning

Da data om langsigtet virkning er begrænsede (se pkt. 5.1), skal lægen løbende evaluere, om der fortsat er virkning af behandlingen.

Særlige populationer

Ældre

Der findes begrænsede data om ældre. Derfor bør doseringen justeres i henhold til patientens nyre- og leverstatus.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør den maksimale daglige dosis være 18 mg.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) kan den daglige dosis øges to uger efter behandlingsstart uden at overskride en maksimal dosis på 18 mg (se pkt. 5.2).

Pitolisant er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Wakix skal anvendes i den optimale dosis, afhængigt af den enkelte patients respons og tolerance, i henhold til et optitreringsskema uden at overskride dosis på 36 mg/dag (18 mg/dag hos børn, der vejer under 40 kg).

- Uge 1: indledende dosis på 4,5 mg (én 4,5 mg tablet) pr. dag.
- Uge 2: dosis kan øges til 9 mg (to 4,5 mg tabletter) pr. dag.
- Uge 3: dosis kan øges til 18 mg (én 18 mg tablet) pr. dag.
- Uge 4: hos børn, der vejer 40 kg og derover, kan dosis øges til 36 mg (to 18 mg tabletter) pr. dag.

Dosis kan til enhver tid nedsættes (ned til 4,5 mg pr. dag) eller øges (op til 36 mg pr. dag hos børn, der vejer 40 kg og derover, eller 18 mg pr. dag hos børn, der vejer mindre end 40 kg) i henhold til lægens vurdering og patientens respons.

Den totale daglige dosis bør administreres som en enkelt dosis om morgenen under morgenmaden.

Langsomme omsættere

I sammenligning med normale CYP2D6-omsættere er der observeret højere systemisk eksponering (op til 3 gange) hos langsomme CYP2D6-omsættere. I optitreringsplanen bør dosisforøgelsen tage højde for denne højere eksponering.

Administration

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiske lidelser

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med en anamnese med psykiske lidelser såsom svær angst eller svær depression med risiko for selvmordstanker. Der er blevet rapporteret om selvmordstanker hos pitolisantbehandlede patienter med en anamnese med psykiske lidelser.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B), og dosisregimet skal tilpasses i henhold til pkt. 4.2.

Mave-tarmkanalen

Sygdomme i mave-tarm-kanalen er blevet rapporteret i forbindelse med pitolisant. Det bør derfor administreres med forsigtighed hos patienter med syrerelaterede sygdomme i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.8) eller ved administration sammen med gastriske irriteranter såsom kortikosteroider eller NSAID.

Ernæring

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med svær overvægt eller svær anoreksi (se pkt. 4.8). I tilfælde af betydelig vægtændring bør behandlingen reevalueres af lægen.

Hjerte

I to studier til evaluering af pitolisants indvirkning på QT-intervallet inducerede supratherapeutiske pitolisantdoser (108 mg til 216 mg, dvs. 3-6 gange den terapeutiske dosis) let til moderat forlængelse af QTc-intervallet (10-13 ms). I kliniske studier blev der ikke identificeret specifikke kardiale sikkerhedsproblemer ved terapeutiske doser af pitolisant. Ikke desto mindre skal patienter med hjertesygdom, patienter, der samtidig får andre QT-forlængende lægemidler, lægemidler, der vides at øge risikoen for repolariseringsforstyrrelser, eller lægemidler, der øger pitolisant- C_{max} og -AUC væsentligt (se pkt. 4.5), samt patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4) nøje overvåges (se pkt. 4.5).

Epilepsi

Der blev rapporteret kramper ved høje doser i dyremodeller (se pkt. 5.3). I kliniske studier blev der rapporteret et tilfælde af forværret epilepsi hos en epilepsipatient. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svær epilepsi.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 21 dage efter behandlingsophør (baseret på halveringstiden for pitolisant/metabolitter). Pitolisant kan nedsætte effektiviteten af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør en alternativ effektiv præventionsmetode anvendes, hvis en kvindelig patient anvender et hormonelt præventionsmiddel (se pkt. 4.5 og 4.6).

Lægemiddel-lægemiddel interaktioner

Samtidig anvendelse af pitolisant og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk margin bør undgås (se pkt. 4.5).

Rebound-effekt

Der blev ikke rapporteret *rebound*-effekt i de kliniske studier. Dog bør seponering overvåges.

Stofmisbrug

I henhold til kliniske data viste pitolisant intet eller lavt misbrugspotentiale (specifikt studie vedr. misbrugspotentiale hos mennesker ved doser fra 36 mg til 216 mg hos voksne og observerede misbrugsrelaterede bivirkninger i fase 3-studier).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antidepressiva

Tri- eller tetracykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, clomipramin, mirtazapin) kan nedsætte pitolisants virkning, fordi de udviser histamin-H₁-receptorantagonistaktivitet og eventuelt kan ophæve virkningen af endogent histamin, der frigives i hjernen som følge af behandlingen.

Antihistaminer

Antihistaminer (H₁-receptorantagonister), der passerer blod-hjerne-barrieren (f.eks. pheniraminmaleat, chlorpheniramin, diphenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin), kan nedsætte virkningen af pitolisant.

QT-forlængende stoffer og stoffer, som vides at øge risikoen for repolariseringsforstyrrelser

Kombination med pitolisant bør ske under nøje overvågning (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Lægemidler, der påvirker metabolismen af pitolisant

- Enzyminduktorer

Samtidig administration af pitolisant og gentagne doser rifampicin nedsætter signifikant den gennemsnitlige pitolisant-C_{max} og -AUC med henholdsvis ca. 39 % og 50 %. Derfor bør samtidig administration af pitolisant og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) ske med forsigtighed. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig indtagelse af pitolisant og perikon (*Hypericum Perforatum*), da perikon er en potent CYP3A4-induktor. Klinisk monitorering bør foretages, når de to aktive stoffer kombineres, og dosis bør eventuelt justeres under kombinationsbehandlingen og en uge efter, induktoren er seponeret.

I et klinisk flerdosisstudie nedsætter kombinationen af pitolisant med probenecid AUC for pitolisant med ca. 34 %.

- CYP2D6-hæmmere

Samtidig administration af pitolisant og paroxetin øger den gennemsnitlige pitolisant-C_{max} og -AUC_{0-72h} med henholdsvis ca. 47 % og 105 %. Da pitolisant-eksponeringen stiger til det dobbelte, bør samtidig administration af CYP2D6-hæmmere (f.eks. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinacalcet) ske med forsigtighed. Dosisjustering under kombinationsbehandling kan eventuelt overvejes.

Lægemidler, hvis metabolisme eventuelt kan påvirkes af pitolisant

- CYP3A4- og CYP2B6-substrater

Baseret på *in vitro*-data kan pitolisant og dets vigtigste metabolitter inducere CYP3A4 og CYP2B6 ved terapeutiske koncentrationer og – ved ekstrapolation – CYP2C, UGT'er og P-gp. Der foreligger ingen kliniske data om omfanget af denne interaktion. Derfor bør kombination af pitolisant med CYP3A4-substrater, som har en snæver terapeutisk margin (f.eks. immunsuppressiva, docetaxel, kinasehæmmere, cisaprid, pimozid, halofantrin), undgås (se pkt. 4.4). Ved kombination med andre

CYP3A4-substrater samt substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz, bupropion), CYP2C (f.eks. repaglinid, phenytoin, warfarin), P-gp (f.eks. dabigatran, digoxin) og UGT (f.eks. morfin, paracetamol, irinotecan) skal der udvises forsigtighed, og deres effektivitet bør overvåges klinisk.

Samtidig behandling med orale svangerskabsforebyggende midler bør undgås, og yderligere en pålidelig svangerskabsforebyggende metode anvendes.

- Substrater for OCT1

Pitolisant viser mere end 50 % hæmning af OCT1 (organisk kationtransportør 1) ved 1,33 μM , den ekstrapolerede IC_{50} for pitolisant er 0,795 μM .

Selvom den kliniske relevans af denne virkning ikke er etableret, tilrådes forsigtighed, når pitolisant administreres sammen med et substrat for OCT1 (f.eks. metformin (biguanider)) (se pkt. 5.2).

Kombinationen af pitolisant med modafinil eller natriumoxybat, sædvanlige behandlinger af narkolepsi, blev vurderet hos raske frivillige ved terapeutiske doser. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk lægemiddel-lægemiddel-interaktion blev påvist enten med modafinil eller med natriumoxybat.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 21 dage efter behandlingsophør (baseret på halveringstiden for pitolisant/metabolitter). Pitolisant/metabolitter kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør en alternativ effektiv præventionsmetode anvendes, hvis en kvinde anvender hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data for anvendelse af pitolisant til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogenicitet. Det er vist, at pitolisant/metabolitter passerer placenta hos rotter (se pkt. 5.3).

Pitolisant bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Dyrestudier har vist, at pitolisant/metabolitter udskilles i mælk. Derfor er amning kontraindiceret under behandling med pitolisant (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har vist påvirkning af sædparametre uden signifikant indvirkning på reproduktionen hos hanner og reduktion af procentdelen af levende fostre hos behandlede hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pitolisant påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter med unormal søvntræng, som tager pitolisant, bør oplyses om, at deres niveau af vågenhed muligvis ikke vender tilbage til normal. Patienter med overdreven søvntræng i dagtimerne, herunder

dem, som tager pitolisant, bør jævnligt revurderes for deres grad af søvnighed og eventuelt rådes til at undgå at føre motorkøretøj og anden potentielt farlig aktivitet.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret med pitolisant hos voksne patienter, er søvnløshed (8,4 %), hovedpine (7,7 %), kvalme (4,8 %), angst (2,1 %), irritabilitet (1,8 %), svimmelhed (1,4 %), depression (1,3 %), tremor (1,2 %), søvnforstyrrelser (1,1 %), træthed (1,1 %), opkastning (1,0 %), vertigo (1,0 %), dyspepsi (1,0 %), vægtøgning (0,9 %), øvre abdominalsmerter (0,9 %). De alvorligste bivirkninger er unormalt vægttab (0,09 %) og spontan abort (0,09 %).

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med pitolisant i kliniske studier med narkolepsi og andre indikationer. Bivirkningerne er angivet nedenfor som MedDRA foretrukken term efter organklasse og frekvens; frekvenser er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed:

MedDRA System Organ Class	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Metabolisme og ernæring		Appetitløshed Øget appetit Væskeretention	Anoreksi Hyperfagi Appetitforstyrrelser
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Angst Irritabilitet Depression Søvnforstyrrelser	Agitation Hallucinationer Visuelle og auditive hallucinationer Affektlabilitet Unormale drømme Søvnforstyrrelser (svært ved at falde i søvn, vågne midt om natten, vågne tidligt) Nervøsitet Spændinger Apati Mareridt Rastløshed Panikanfald Nedsat libido Øget libido Selvmordstanker	Unormal opførsel Konfusion Nedtrykthed Ophidselse Tvangstanker Dysfori Hypnopompe hallucinationer Depressive symptomer Hypnagoge hallucinationer Mental svækkelse
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed Tremor	Dyskinesi Balanceforstyrrelser Katapleksi Forstyrrelse i opmærksomhed Dystoni On-off-fænomen Hypersomni Migræne Psykomotorisk hyperaktivitet	Bevidsthedstab Spændingshovedpine Hukommelsessvækkelse Dårlig søvnkvalitet

		<i>Restless legs-syndrom</i> Døsighed Epilepsi Bradykinesi Paræstesi	
Øjne		Nedsat synsskarphe Blefarospasme	
Øre og labyrint	Vertigo	Tinnitus	
Hjerte		Ekstrasystoler Bradykardi	
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension Hedetur	
Luftveje, thorax og mediastinum		Gaben	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Dyspepsi	Mundtørhed Abdominalsmerter Diarré Abdominalt ubehag Smerter i øvre abdomen Forstoppelse Gastroøsofageal reflukssygdom Gastritis Gastrointestinale smerter Hyperaciditet Oral paræstesi Ubehag i maven	Abdominal distension Dysfagi Flatulens Odynofagi Enterocolitis
Hud og subkutane væv		Erytem Kløe Udslæt Hyperhidrose Hedetur	Toksisk hududslæt Øget lysfølsomhed
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi Rygsmerte Muskelstivhed Muskelsvaghed Muskuloskeletale smerter Myalgi Ekstremitetssmerter	Nakkesmerter Muskuloskeletale brystsmerter
Nyrer og urinveje		Pollakisuri	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			Spontan abort
Det reproduktive system og mammae		Metroragi	

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni Brystsmerter Unormal følelse Utilpashed Ødem Perifert ødem	Smerter Nattesved Følelse af nedtrykthed
Undersøgelser		Vægtøgning Vægttab Forhøjede leverenzymmer QT-forlængelse i elektrokardiogram Øget hjertefrekvens Forhøjet gammaglutamyltransferase	Forhøjet kreatinkinase Unormal generel fysisk tilstand Unormal repolarisering i elektrokardiogram T-bølge-inversion i elektrokardiogram

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hovedpine og søvnløshed

Episoder med hovedpine og søvnløshed er blevet rapporteret i kliniske studier (7,7 % til 8,4 %). De fleste af disse bivirkninger var lette til moderate. Hvis symptomerne vedvarer, bør det overvejes at nedsætte dosis eller seponere behandlingen.

Sygdomme i mave-tarm-kanalen

Sygdomme i mave-tarm-kanalen forårsaget af hyperaciditet er blevet rapporteret hos 3,5 % af de patienter, der fik pitolisant i kliniske studier. Disse virkninger var for det meste lette til moderate. Hvis de vedvarer, kan en korrigerende behandling med protonpumpehæmmer indledes.

Pædiatrisk population (6 til 17 år)

Den pædiatriske population er blevet undersøgt i et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret multicenterforsøg. I alt 73 børn og unge med narkolepsi med eller uden katapleksi blev behandlet med pitolisant i 8 uger.

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn og unge svarede til voksnes. De hyppigste relaterede bivirkninger, der blev rapporteret i denne population, var hovedpine (11 %), søvnløshed (5,5 %), hypertension (2,7 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på Wakix-overdosering kan omfatte hovedpine, søvnløshed, irritabilitet, kvalme og abdominalsmerter.

Håndtering

I tilfælde af overdosering anbefales hospitalsindlæggelse og monitorering af vitale funktioner. Der findes ikke nogen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX11.

Virkningsmekanisme

Pitolisant er en potent, oral histamin-H₃-receptorantagonist/invers antagonist, som via blokering af histamin-autoreceptorer øger aktiviteten af histaminerger neuroner i hjernen, et større system til regulering af opvågning med udbredte forgreninger til hele hjernen. Pitolisant modulerer også forskellige neurotransmittersystemer og øger frigivelse af acetylcholin, noradrenalin og dopamin i hjernen. Øget dopaminfrigivelse i det striatale kompleks, herunder i nucleus accumbens, blev dog ikke påvist for pitolisant.

Farmakodynamisk virkning

Hos narkolepsi-patienter med eller uden katapleksi forbedrer pitolisant omfanget og varigheden af vågenhed og årvågenhed i dagtimerne vurderet ved hjælp af objektive mål for evnen til at opretholde vågenhed (f.eks. *Maintenance of Wakefulness Test* (MWT)) og opmærksomhed (f.eks. *Sustained Attention to Response Task* (SART)).

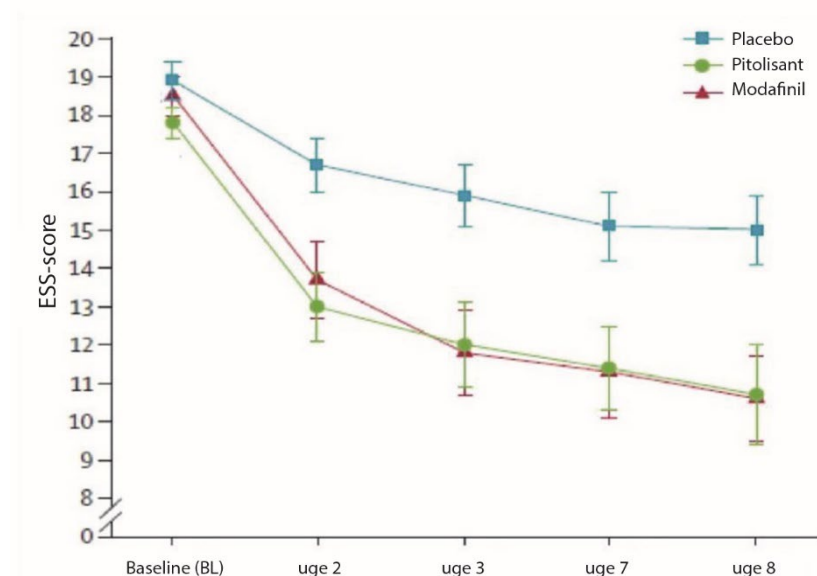
Klinisk virkning og sikkerhed

Voksen befolkning

Narkolepsi (med eller uden katapleksi) er en kronisk tilstand. Effektiviteten af pitolisant i en dosis på op til 36 mg én gang dagligt til behandling af narkolepsi med eller uden katapleksi blev bestemt i to primære 8-ugers randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper (Harmony I og Harmony CTP). Dosis i Harmony Ibis, et studie med et lignende design, var begrænset til 18 mg én gang dagligt. Der foreligger langsigtede sikkerhedsdata for pitolisant i denne indikation i det åbne langtidsstudie HARMONY III.

Det pivotale studie (Harmony I), et dobbeltblindet, randomiseret studie med parallelle grupper, pitolisant vs. placebo og modafinil (400 mg/dag) med fleksibel dosistilpasning, omfattede 94 patienter (31 patienter fik pitolisant, 30 placebo og 33 modafinil). Dosis var initialt 9 mg én gang dagligt og blev øget til 18 mg eller 36 mg én gang dagligt med intervaller på 1 uge i henhold til effektivitet og tolerance. De fleste patienter (60 %) nåede en dosis på 36 mg én gang dagligt. For at vurdere effekten af pitolisant på overdreven søvnighed om dagen (*Excessive Daytime Sleepiness* (EDS)) blev *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)-scoren anvendt som primært kriterium for effektivitet. Resultaterne i pitolisantgruppen var signifikant bedre end i placebogruppen (gennemsnitlig forskel: -3,33; 95 % CI [-5,83 til -0,83]; $p < 0,05$), men ikke væsentligt forskellige fra resultaterne i modafinilgruppen (gennemsnitlig forskel: 0,12; 95 %CI [-2,5 til 2,7]). De to aktive stoffers virkning på vågenhed blev bestemt til værende af samme omfang (figur 1).

Figur 1: Ændringer i Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score (gennemsnit $\pm$ SEM) fra *baseline* til uge 8 i Harmony I-studie



Effekten på Epworth-score blev understøttet af to laboratorietest af årvågenhed og opmærksomhed (MWT) ($p = 0,044$) og (SART) ($p = 0,053$, omtrent, men ikke signifikant).

Hypigheden af katapleksi hos patienter, der udviser dette symptom, blev reduceret signifikant ($p = 0,034$) med pitolisant (-65 %) sammenlignet med placebo (-10 %). Den daglige katapleksifrekvens (geometrisk gennemsnit) var 0,52 ved *baseline* og 0,18 ved sidste besøg for pitolisant og 0,43 ved *baseline* og 0,39 ved sidste besøg for placebo, med en risikorate (RR) = 0,38 [0,16; 0,93] ($p = 0,034$).

Det andet pivotale studie (Harmony Ibis) omfattede 165 patienter (67 fik pitolisant, 33 placebo og 65 modafinil). Studiets design svarede til Harmony I-studiet bortset fra, at maksimaldosis for pitolisant, som 75 % af patienterne nåede, var 18 mg én gang dagligt i stedet for 36 mg. Da en vigtig ubalance førte til sammenligning af resultater med eller uden klyngegruppering af udgangsobjekter, viste den mest konservative tilgang et ikke-signifikant fald i ESS-score med pitolisant sammenlignet med placebo (pitolisant-placebo = -1,94; $p=0,065$). Resultaterne for katapleksifrekvensen ved 18 mg én gang dagligt var ikke i overensstemmelse med resultaterne i det første pivotale studie (36 mg én gang dagligt).

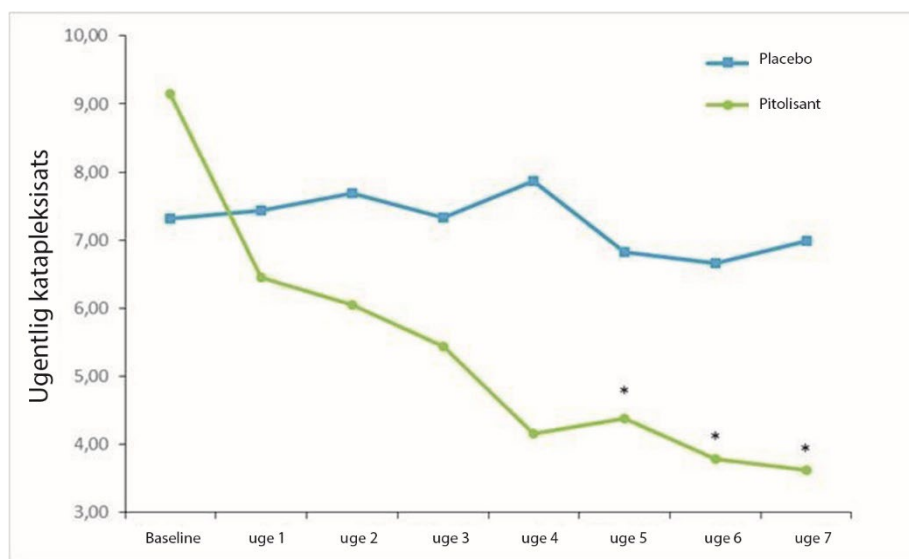
I de to objektive test af vågenhed og opmærksomhed, MWT og SART viste pitolisant en signifikant forbedring i forhold til placebo ($p=0,009$ og $p=0,002$ henholdsvis) og en ikke-signifikant forbedring *versus* modafinil (henholdsvis $p=0,713$ og $p=0,294$).

Harmony CTP, et understøttende dobbeltblindt, randomiseret, parallelgruppestudie af pitolisant *versus* placebo, var designet til at klarlægge pitolisants virkning hos patienter med narkolepsi og en høj frekvens af katapleksi. Det primære effektmål var ændringen i det gennemsnitlige antal katapleksianfald om ugen mellem en 2-ugers periode som *baseline* og en 4-ugers periode med stabil behandling i slutningen af studiet. 105 narkolepsipatienter med høj ugentlig frekvens af katapleksi ved *baseline* blev inkluderet (54 patienter fik pitolisant, og 51 fik placebo). Initialdosis var 4,5 mg én gang dagligt, og i henhold til respons og tolerancce blev dosis øget til 9 mg, 18 mg eller 36 mg én gang dagligt med intervaller på 1 uge. De fleste patienter (65 %) nåede en dosis på 36 mg én gang dagligt.

For det primære effektmål, ugentlig forekomst af katapleksi-episoder (WRC), var resultaterne signifikant bedre i pitolisantgruppen end i placebogruppen ($p < 0,0001$) med et progressivt fald på 64 % fra *baseline* til behandlingens afslutning (figur 2). Ved *baseline* var det geometriske gennemsnit

af WRC 7,31 (median = 6,5 [4,5; 12]) og 9,15 (median = 8,5 [5,5; 15,5]) i henholdsvis placebo- og pitolisantgruppen. I den stabile periode (indtil behandlingens afslutning) faldt det geometriske gennemsnit af WRC til 6,79 (median = 6 [3; 15]) og 3,28 (median = 3 [1,3; 6]) i henholdsvis placebo- og pitolisantgruppen hos patienter, der havde oplevet mindst én katapleksiepisode. Den observerede WRC i pitolisantgruppen var cirka det halve af WRC i placebogruppen: Størrelsen af effekt ved pitolisant (Pt) sammenlignet med placebo (Pb) blev opsummeret i risikoraten RR (Pt/Pb), $RR = 0,512$; 95 % CI [0,435 til 0,603]; $p < 0,0001$. Størrelsen af effekt ved pitolisant sammenlignet med placebo baseret på en model for WRC, baseret på BOCF (*Baseline Observation Carried Forward*) med center som en fast effekt, var 0,581, 95 % CI [0,493 til 0,686]; $p < 0,0001$.

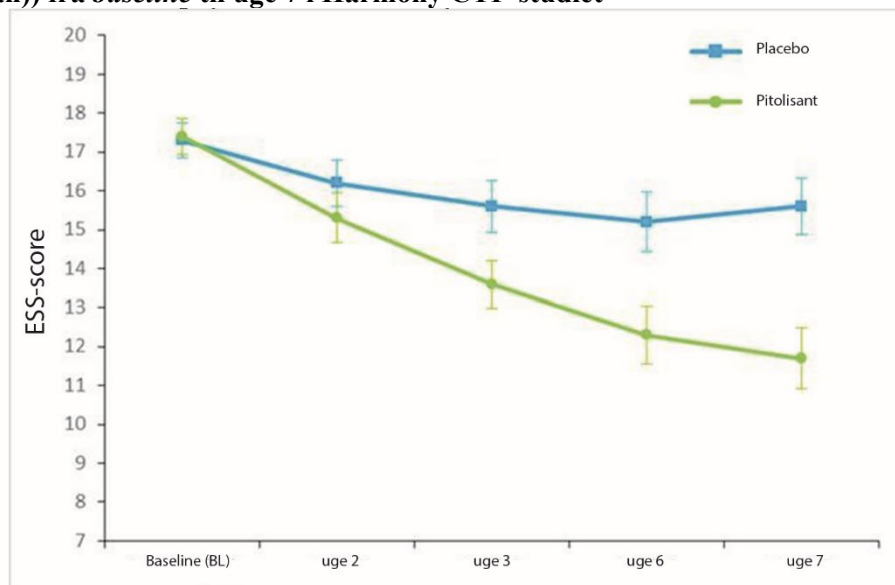
Figur 2: Ændringer i antallet af ugentlige katapleksi-episoder (geometrisk gennemsnit) fra baseline til uge 7 i Harmony CTP-studiet



* $p < 0,0001$ vs. placebo

Effekten af pitolisant på EDS blev også vurderet i denne population ved hjælp af ESS-scoren. I pitolisantgruppen faldt ESS-scoren betydeligt mellem *baseline* og behandlingsafslutning i forhold til placebogruppen med en observeret gennemsnitlig ændring på $-1,9 \pm 4,3$ og $-5,4 \pm 4,3$ (gennemsnit $\pm$ SD) for henholdsvis placebo og pitolisant ($p < 0,0001$) (figur 3). Denne effekt på EDS-score blev bekræftet af resultaterne på MWT (*Maintainence of Wakefulness Test*). Det geometriske gennemsnit af forholdene ($MWT_{Endelig}/MWT_{Baseline}$) var 1,8 (95 % CI 1,19; 2,71; $p=0,005$). MWT-værdien i pitolisantgruppen var 80 % højere end i placebogruppen.

Figur 3: Ændringer i Epworth Sleepiness Scale (ESS) score (gennemsnit $\pm$ SEM (standard error of the mean)) fra baseline til uge 7 i Harmony CTP-studiet



Det åbne langvarige fase III-studie (HARMONY III) vurderede pitolisants langtidssikkerhed hos patienter, der lider af narkolepsi (med eller uden katapleksi) over 12 måneder og med en forlængelse på op til 5 år. 102 narkoleptiske patienter med eller uden katapleksi blev inkluderet i opfølgningsperioden på 12 måneder. 68 patienter gennemførte den første periode på 12 måneder. 45, 38, 34 og 14 patienter gennemførte opfølgningsperioden på henholdsvis 2, 3, 4 og 5 år.

Den maksimale dosis, der blev givet i studiet, var 36 mg/dag hos 85 % af patienterne. Efter 12 måneders behandling er forbedringer i EDS vurderet ved ESS-score for de resterende patienter i samme størrelsesorden som dem, der blev observeret i de andre studier, der blev udført med narkoleptiske patienter. Faldet i den gennemsnitlige ESS-score (SD) var -3,62 (4,63) efter 1 år. Efter 12 måneders behandling med pitolisant er frekvensen af symptomer såsom søvnanfald, søvnparalyse, katapleksi og hallucinationer blevet forbedret.

Der blev ikke identificeret nogen væsentlige sikkerhedsproblemer. De observerede sikkerhedsresultater svarede til dem, der blev rapporteret i tidligere studier, hvor der kun blev givet 36 mg pitolisant en gang dagligt i op til 3 måneder.

Pædiatrisk population

Effektiviteten af pitolisant op til 36 mg én gang dagligt er blevet undersøgt til behandling af narkolepsi med eller uden katapleksi hos børn fra 6 år til under 18 år i et 8-ugers, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, forsøg med parallelle grupper. Det omfattede 110 patienter (72 patienter i pitolisantgruppen, 38 i placebogruppen). Dosering var som udgangspunkt 4,5 mg én gang dagligt og blev forøget, i henhold til effektivitetsrespons og tolerance, til 18 mg eller 36 mg én gang dagligt med 1 uges interval. Patienter, der vejede mindre end 40 kg, forblev ved en maksimal dosis på 18 mg. De fleste patienter (60 %) nåede doseringen på 36 mg én gang dagligt. 35 patienter (31,8 %) var i alderen 6 til 11 år, og 75 patienter (68,2 %) var i alderen 12 til under 18 år. For at vurdere effekten af pitolisant på overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS) og katapleksi (CTP) blev samlede score på Ullanlinna-narkolepsiskalaen (UNS) anvendt som primært effektivitetskriterium, vurderet som ændringen fra baseline til slutningen af den dobbeltblinde periode. Den estimerede forskel i gennemsnitlig LS (SE) [95 % CI] for UNS mellem behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) var -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Sekundære endepunkter omfattede den pædiatriske skala for søvnighed i dagtimerne (PDSS), UNS-katapleksi (CTP) subscore og den ugentlige katapleksirate (WRC). Den estimerede forskel i gennemsnitlig LS (SE) [95 % CI] for den samlede PDSS-score mellem behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) var -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], $p=0,0015$. I undergruppen af patienter med type 1 narkolepsi, som ikke havde noget minimumsniveau af katapleksi påkrævet ved inklusion (N=61 i pitolisantgruppen; N=29 i placebogruppen) var den estimerede forskel

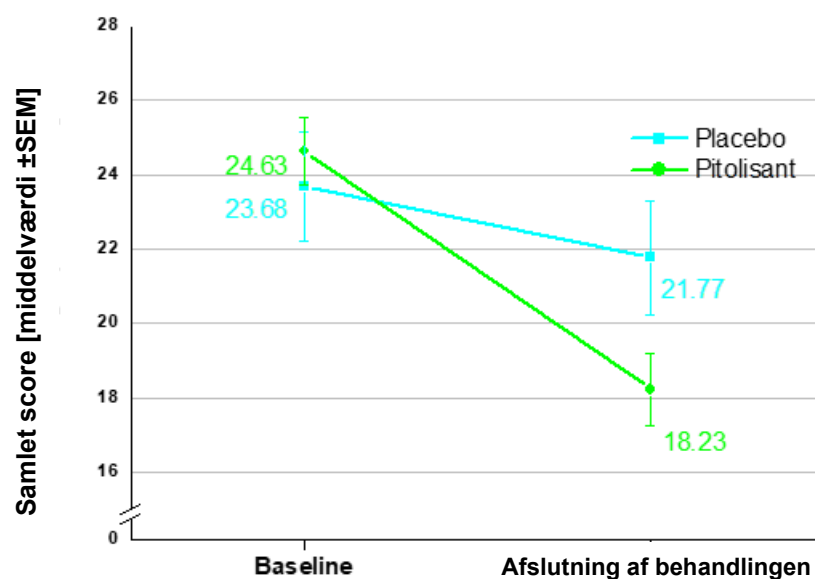
i gennemsnitlig LS (SE) [95 % CI] for UNS-CTP subscoren mellem behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$ og rateforholdet mellem WRC i pitolisantgruppen og WRC i placebogruppen, justeret for baseline, var til fordel for pitolisant (0,42 [95 % CI: 0,18; 1,01], $p=0,0540$).

Tabel 1: oversigt over virkningsresultater efter 8 uger i fase 3 pædiatrisk studie

	Placebo (n=38)	Pitolisant (n=72)
Ullanlinna-narkolepsiskalaen (UNS)		
<i>Samlet score</i>		
Gennemsnitlig baseline (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Gennemsnitlig behandlingsafslutning (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Gennemsnitlig LS (SE) – ændring fra baseline	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Estimat, 95 % CI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-værdi		0,0073
Den pædiatriske skala for søvnighed i dagtimerne		
Gennemsnitlig baseline (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Gennemsnitlig behandlingsafslutning (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Gennemsnitlig LS (SE) – ændring fra baseline	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Estimat, 95 % CI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-værdi		0,0015
	Placebo (n=29)	Pitolisant (n=61)
UNS-katapleksi (CTP) subscore*		
Gennemsnitlig baseline (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Gennemsnitlig behandlingsafslutning (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Gennemsnitlig LS (SE) – ændring fra baseline	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Estimat, 95 % CI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-værdi		0,0229
Den ugentlige katapleksirate*		
Gennemsnitlig baseline (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Gennemsnitlig LS (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Estimat, 95 % CI		0,42 (0,18; 1,01)
p-værdi		0,0540

*kun målt hos patienter med type 1 narkolepsi

Figur 4 Ændring i den gennemsnitlige samlede score på Ullanlinna-narkolepsiskalaen (gennemsnit $\pm$ SEM) fra baseline til slutningen af behandlingen (fuldt analysesæt)



Baseline=[V1-score (D-14) + V2-score (D0)]/2
Afslutning af behandling=[V6-score (D49) + V7-score (D56)]/2
SEM=standardfejl for middelværdien

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen for pitolisant hos raske frivillige blev vurderet i studier med mere end 200 raske frivillige, der fik pitolisant i enkelt-doser på op til 216 mg i op til 28 dage.

Absorption

Pitolisant absorberes godt og hurtigt. Den maksimale plasmakoncentration nås cirka tre timer efter administration.

Fordeling

Pitolisant udviser høj serumproteinbinding (> 90 %) og viser omtrent ligelig fordeling mellem røde blodlegemer og plasma.

Biotransformation

Metaboliseringen af pitolisant hos mennesker er fuldstændig klarlagt. De vigtigste ikke-konjugerede metabolitter er hydroxylerede derivater i flere positioner og spaltede former af pitolisant, der fører til inaktiv større carboxylsyremetabolitter, der findes i urin og serum. Den er dannet under påvirkning af CYP3A4 og CYP2D6. Flere konjugerede metabolitter blev identificeret, hvoraf de væsentligste (inaktive) er to glycinkonjugater af syremetabolitten af pitolisant og et glukuronid af en ketonmetabolit af monohydroxydesatureret pitolisant.

På levermikrosomer hæmmer pitolisant og dets vigtigste metabolitter ikke signifikant aktivitetene for cytochromerne CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 eller CYP3A4 og for uridindiphosphat-glukuronosyltransferaseisoformerne UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 i en koncentration på op til 13,3 µM, et betydeligt højere niveau end de niveauer, der opnås med terapeutisk dosis. Pitolisant er en CYP2D6-hæmmer af moderat grad ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

Pitolisant inducerer CYP3A4, CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro*. Klinisk relevante interaktioner forventes med CYP3A4- og CYP2B6-substrater og, ud fra ekstrapolation, med UGT'er, CYP2C- og P-gp-substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-studier indikerer, at pitolisant hverken er substrat for eller hæmmer af humant P-glykoprotein og brystkræftresistent protein (BCRP). Pitolisant er ikke substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Pitolisant er ikke en signifikant hæmmer af OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MATE2K ved den testede koncentration. Pitolisant viser mere end 50% hæmning af OCT1 (organisk kationtransportør 1) ved 1,33 µM, den ekstrapolerede IC_{50} for pitolisant er 0,795 µM (se pkt. 4.5).

Elimination

Pitolisant har en plasmahalveringstid på 10-12 timer. Ved gentagen administration opnås *steady state* efter 5-6 dage, hvilket fører til et øget serumniveau på omkring 100 %. Den interindividuelle variation er temmelig høj, og nogle frivillige viste afvigende høj profil (uden toleranceproblemer).

Elimination sker primært via urinen (ca. 63 %) gennem en inaktiv ikke-konjugeret metabolit (BP2.951) og en glycinkonjugeret metabolit. 25 % af dosis udskilles gennem udåndingsluft og en lille fraktion (<3 %) genfindes i fæces, hvor mængden af pitolisant og BP2.951 var ubetydelig.

Linearitet/non-linearitet

Når pitolisantdosis fordobles fra 27 til 54 mg, stiger $AUC_{0-\infty}$ med ca. 2,3.

Særlige populationer

Ældre

Farmakokinetikken af pitolisant hos patienter i alderen fra 68 til 80 år er sammenlignelig med farmakokinetikken hos yngre patienter (i alderen fra 18 til 45 år). Kinetikken hos patienter over 80 år udviser en mindre variation uden klinisk relevans. Der findes begrænsede data hos ældre. Dosis bør derfor justeres i henhold til patientens nyre-leverstatus (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (trin 2 til 4 i henhold til den internationale klassifikation af kronisk nyresygdom, dvs. kreatininclearance mellem 15 og 89 ml/min) havde C_{max} og AUC tendens til at blive forøget med en faktor på 2,5 uden nogen indvirkning på halveringstiden (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) var der ingen væsentlige ændringer i farmakokinetikken sammenlignet med normale raske frivillige. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) steg AUC med faktor 2,4, mens halveringstiden blev fordoblet (se pkt. 4.2). Pitolisants farmakokinetik efter gentagen administration er endnu ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

Langsomme CYP2D6-omsættere

Eksposeringen for Pitolisant var højere hos langsomme CYP2D6-omsættere efter en enkeltdosis og ved *steady state*; C_{max} and $AUC_{(0-\tau)}$ var cirka 2,7 gange og 3,2 gange større på dag 1 og 2,1 gange og 2,4 gange på dag 7. Serumhalveringstiden for pitolisant var længere hos dårlige CYP2D6-omsættere sammenlignet med de normale omsættere.

Race

Indvirkning af race på metabolisering af pitolisant er ikke blevet evalueret.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for pitolisant ved en dosis på 18 mg hos børn fra 6 år til under 18 år med narkolepsi er blevet undersøgt i et multicenterforsøg med enkeltdosis. I en PK-populationsanalyse med en kropsvægtafhængig model sammenlignet med voksne patienter er systemisk eksposering for pitolisant ved en dosis på 18 mg som estimeret ved C_{max} og AUC_{0-10t} ca. 3 gange højere hos børn med en kropsvægt under 40 kg og 2 gange højere hos unge med en kropsvægt over 40 kg sammenlignet med voksne. Derfor bør dosistitreringen påbegyndes med den laveste dosis på 4,5 mg og begrænses til 18 mg hos børn, der vejer mindre end 40 kg (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Efter 1 måned var niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL) 75 mg/kg/dag oralt hos mus, efter 6 måneder var NOAEL 30 mg/kg/dag oralt hos rotter, og efter 9 måneder var NOAEL 12 mg/kg/dag oralt hos aber, hvilket giver sikkerhedsmarginer på henholdsvis 9, 1 og 0,4 ved sammenligning med lægemiddeleksponeringen ved terapeutisk dosis hos mennesker. Hos rotter forekom forbigående reversible krampeepisoder ved T_{max} , hvilket muligvis kan tilskrives en metabolit, der er signifikant hos denne art, men ikke hos mennesker. Hos aber blev der ved de højeste doser rapporteret forbigående kliniske CNS-relaterede symptomer, herunder emesis, tremor og kramper. Ved de højeste doser blev der ikke fundet histopatologiske forandringer hos aber. Hos rotter blev der fundet begrænsede histopatologiske forandringer i nogle organer (lever, duodenum, thymus, binyre og lunge).

Pitolisant var hverken genotoksisk eller karcinogen.

Teratogen effekt af pitolisant blev observeret ved maternelle toksiske doser (teratogenicitetssikkerhedsmargin < 1 hos rotter og kaniner). Ved høje doser inducerede pitolisant abnormiteter i sædmorfologi og nedsat motilitet uden signifikant indvirkning på fertilitetsindeks hos

hanrotter, og det nedsatte procentdelen af levende fostre og øgede postimplantationstab hos hunrotter (sikkerhedsmargin på 1). Det forårsagede en forsinkelse i den postnatale udvikling (sikkerhedsmargin på 1).

Det er vist, at pitolisant/metabolitter passerer placentabarrieren hos dyr.

Toksicitetsstudier hos unge rotter viste, at administration af høje pitolisantdoser inducerer dosisrelateret mortalitet og krampeepisoder, hvilket muligvis kan henføres til en metabolit, der er signifikant hos rotter, men ikke hos mennesker.

Pitolisant blokerede hERG-kanalen med en IC_{50} , der var højere end den terapeutiske koncentration, og inducerede en beskedent QTc-forlængelse hos hunde.

Der er udført non-kliniske studier af tilbøjeligheden til afhængighed og misbrug af lægemidlet på mus, aber og rotter. Der kunne dog ikke konkluderes definitivt ud fra studier af tolerance, afhængighed og selvadministration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon type A
Talcum
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica

Overtræk

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Wakix 4,5 mg tablet

3 år

Wakix 18 mg tablet

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tabletbeholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret polypropylenskruelåg med anbrudsindikerende forsegling og forsynet med tørremiddel (silicagel).

Tabletbeholder med 30 eller 90 fillovertrukne tabletter.

Wakix 4,5 mg

Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter.

Wakix 18 mg

Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter eller pakninger med 1 tabletbeholder med 90 tabletter eller multipakninger med 90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig
Tlf.: +33 (0)1 47 03 66 33
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30
e-mail: contact@bioprojet.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1068/001
EU/1/15/1068/002
EU/1/15/1068/003
EU/1/15/1068/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: *31. marts 2016*
Dato for seneste fornyelse: 17/12/2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Wakix 18 mg

Inpharmasci
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue Nungesser
59121 Prouvy
Frankrig

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PAES): Et multicenter, observationssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring for at dokumentere anvendelsen af lægemidlet Wakix og indsamle oplysninger om Wakix' sikkerhed, når det anvendes rutinemæssigt i klinisk praksis.	Endelig rapport: 1 kvartal 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wakix 4,5 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 4,45 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/15/1068/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Wakix 4,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Wakix 4,5 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant
oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wakix 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1068/002 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1068/004 90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Wakix 18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON PÅ MULTIPAKNING MED 90 (3 x 30) TABLETTER – UDEN BLUE BOX****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wakix 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter. Delpakning - kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/15/1068/003 90 filmovertrukne tabletter (3 tabletbeholdere med 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Wakix 18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**ETIKET TIL YDRE EMBALLAGE PÅ MULTIPAKNING MED 90 (3 x 30) TABLETTER
ANBRAGT PÅ DEN GENNEMSIGTIGE FOLIE – MED BLUE BOX**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wakix 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/15/1068/003 90 filmovertrukne tabletter (3 tabletbeholdere med 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Wakix 18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Wakix 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant
oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter
90 tabletter

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Wakix 4,5 mg filmoovertrukne tabletter

Wakix 18 mg filmoovertrukne tabletter
pitolisant

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Wakix til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Wakix
3. Sådan skal du tage Wakix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Wakix indeholder det aktive indholdsstof pitolisant. Det er et lægemiddel, der anvendes til behandling af voksne, unge og børn over 6 år med narkolepsi, med eller uden katapleksi.

Narkolepsi er en tilstand, der forårsager overdreven søvnighed i dagtimerne og en tendens til pludseligt at falde i søvn i u hensigtsmæssige situationer (søvnanfald). Katapleksi er indtræden af pludselig muskelsvækkelse eller lammelse uden at miste bevidstheden, som reaktion på en pludselig følelsesmæssig reaktion såsom vrede, frygt, glæde, latter eller overraskelse.

Det aktive stof, pitolisant, binder til receptorer på celler i hjernen, der er involveret i at stimulere årvågenhed. Dette medvirker til at bekæmpe søvnighed i dagtimerne og katapleksi og fremme vågenhed.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Wakix

Tag ikke Wakix:

- hvis du er allergisk over for pitolisant eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer, da pitolisant normalt nedbrydes i leveren, og højere koncentrationer af lægemidlet kan forekomme hos patienter, hvis leverfunktion er kraftigt nedsat.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Wakix, hvis en eller flere af følgende situationer gælder for dig:

- Du lider af angst eller depression med selvmordstanker eller har gjort det.
- Du har problemer med leveren eller nyrerne, da din dosis måske skal justeres.
- Du har mavesår, eller du tager medicin, der kan irritere din mave, såsom antiinflammatoriske lægemidler (mod betændelseslignende reaktioner), da der er blevet rapporteret mavegener med Wakix.
- Du er overvægtig eller mangler appetit, da din kropsvægt kan ændre sig (stige eller falde), mens du tager Wakix.
- Du har hjerteproblemer. Det er nødvendigt, at din læge regelmæssigt kontrollerer dig, mens du tager Wakix.
- Du lider af svær epilepsi.

Hvis noget af dette gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Wakix.

Andre ting, du bør tale med din læge eller apotekspersonalet om:

Nogle mennesker med tidligere psykiske lidelser har rapporteret om selvmordstanker, mens de tog dette lægemiddel. Fortæl det til din læge med det samme, hvis du oplever, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker (se punkt 4). Du kan bede et familiemedlem eller en nær ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller andre ændringer i din adfærd.

Børn

Wakix bør ikke tages af børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med Wakix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Wakix kan påvirke den måde, som anden medicin virker på, og anden medicin kan påvirke den måde, som Wakix virker på. Din læge skal måske justere din dosis.

Du skal især være forsigtig, hvis du tager Wakix sammen med visse lægemidler mod depression (f.eks. imipramin, clomipramin og mirtazapin) og visse lægemidler til behandling af allergiske tilstande (antihistaminer, f.eks. pheniraminmaleat, chlorpheniramin, diphenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler: rifampicin (et antibiotikum), phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (hovedsageligt brugt til at kontrollere krampeanfald), kinidin, digoxin (til behandling af unormal hjerterytme), paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin (mod depression), perikon (*Hypericum perforatum* – et naturlægemiddel mod depression), bupropion (mod depression eller som hjælp til rygestop), cinacalcet (mod sygdomme i biskjoldbruskkirtlen), terbinafin (mod svampeinfektion), metformin, repaglinid (til behandling af diabetes), docetaxel, irinotecan (mod kræft), cisaprid (mod tilbageløb af maveindholdet), pimozid (mod visse psykiske lidelser), halofantrin (mod malaria), efavirenz (antiviral medicin mod HIV), morfin, paracetamol (mod smerter), dabigatran (mod blodpropper i venerne), warfarin (blodfortyndende medicin ved hjertesygdom), probenecid (til behandling af gigt og gigtarthritis). Pitolisant kan anvendes sammen med modafinil eller natriumoxybat.

Wakix kan nedsætte effektiviteten af hormonelle præventionsmidler, så en anden effektiv præventionsmetode skal anvendes (se punktet "Graviditet").

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Wakix må ikke anvendes under graviditet, medmindre din læge siger det. Der er ikke tilstrækkelig information til rådighed til at vide, om der er en særlig risiko forbundet med at tage Wakix under graviditet. Hvis du er kvinde, skal du bruge et præventionsmiddel under behandling med Wakix og i mindst 21 dage efter behandlingsophør. Da Wakix kan nedsætte effektiviteten af hormonelle præventionsmidler, skal en anden effektiv præventionsmetode anvendes.

Amning

Wakix udskilles i mælken hos dyr. Kvinder, der tager Wakix, skal stoppe med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal være forsigtig med aktiviteter, der kræver opmærksomhed, såsom at køre bil og arbejde med maskiner. Hvis du er usikker på, om din tilstand har en negativ virkning på din evne til at køre, så tal med din læge.

3. Sådan skal du tage Wakix

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Behandlingen startes normalt med en dosis på 9 mg én gang dagligt, der øges gradvist over tre uger til den mest hensigtsmæssige dosis. På ethvert tidspunkt kan din læge øge eller nedsætte din dosis afhængigt af, hvor godt medicinen virker på dig, og hvor godt du tåler den.

Der kan gå et par dage, før du føler gavn af medicinen, og det maksimale udbytte mærkes normalt efter et par uger.

Du må ikke ændre din Wakix-dosis på egen hånd. Enhver ændring i doseringen skal ordineres og overvåges af din læge.

Ved en dosis på 4,5 mg, tag en 4,5 mg tablet.

Ved en dosis på 9 mg, tag to 4,5 mg tabletter.

Ved en dosis på 18 mg, tag en 18 mg tablet.

Ved en dosis på 36 mg, tag to 18 mg tabletter.

Unge og børn over 6 år

Behandlingen startes normalt med en dosis på 4,5 mg én gang dagligt og øges gradvist over tre uger til den mest hensigtsmæssige dosis (se ovenfor).

Hvis din vægt er mindre end 40 kg, bør du ikke tage mere end 18 mg dagligt.

Tag Wakix gennem munden en gang om dagen om morgenen i forbindelse med din morgenmad.

Du må ikke tage en dosis Wakix om eftermiddagen, da du så kan få svært ved at sove.

Hvis du har taget for mange Wakix

Hvis du har taget for mange Wakix-tabletter, skal du kontakte den nærmeste skadestue eller fortælle din læge eller apotekspersonalet det med det samme. Du kan opleve hovedpine, mavesmerter eller kvalme eller blive irriteret. Du kan også have svært ved at sove. Tag denne indlægsseddel og eventuelle resterende tabletter med dig.

Hvis du har glemt at tage Wakix

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Wakix

Du skal fortsætte med at tage Wakix så længe, som din læge har sagt. Du må ikke på egen hånd pludseligt stoppe med at tage Wakix.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, skal du kontakte din læge.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnbesvær, angst, irritabilitet, nedtrykthed, søvnproblemer
- Hovedpine, følelse af at snurre rundt (vertigo), balanceforstyrrelser, rysten
- Kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær
- Træthed (afkræftelse)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Hedeture
- Nedsat eller øget appetit
- Ødem (væskeansamling)
- Nervøsitet, urolighed, hallucinationer (se eller høre ting, som ikke er der)
- Humørændringer
- Unormale drømme
- Spændinger
- Vanskeligheder med at falde i søvn om aftenen, midt om natten eller sidst på natten, for tidlig opvågning, overdreven søvnighed, døsighed
- Tilstand af ligegyldighed med manglende følelser
- Mareridt
- Rastløshed og ude af stand til at holde sig i ro
- Panikreaktion
- Selvmordstanker
- Ændret eller øget seksuel interesse
- Pludselig og forbigående episode af muskelsvaghed, ukontrollable muskelkramper eller bevægelse af det ene ben
- Forstyrrelse i opmærksomhed
- Migræne
- Epilepsi
- Svaghed
- Bevægelsesforstyrrelse, langsomme kropsbevægelser
- Prikkende, kildende, stikkende eller brændende fornemmelse i huden
- Pludselige og uforudsigelige episoder med mobilitet og immobilitet
- Følelse af at være usikker på benene
- Nedsat synsstyrke, unormale trækninger i øjenlåget
- Hørehallucinationer (høre en lyd, når der ikke er nogen lyde)
- Unormal hjerterytme, langsom eller hurtig puls, for højt eller for lavt blodtryk, hedeture
- Gaben
- Mundtørhed
- Diarré, mavesmerter, ubehag eller smerter i maven, forstoppelse, halsbrand, mavekatar, for højt syreindhold i maven

- Kløe, hudlidelse i ansigtet, hvor næse og kinder er usædvanligt røde, kraftig sveden
- Ledsmarter, rygsmerter, muskelstivhed, muskelsvaghed, smerter i muskler og knogler, smerter i tæer og fingre
- Unormal vandladning
- Uregelmæssig blødning fra livmoderen
- Tab af styrke eller ekstrem træthed, brystsmarter, utilpashed, ødem
- Vægtstigning, vægttab, unormalt elektrokardiogram (viser hjertets elektriske aktivitet), unormale blodprøver for leverfunktion.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer):

- Appetitløshed, øget appetit
- Unormal adfærd, forvirring, nedtrykhed, uro, følelsesmæssigt og mentalt ubehag, hallucinationer (følelse af at se eller høre ting, som ikke er der) under søvn
- Tab af bevidsthed, spændingshovedpine, problemer med hukommelsen, dårlig søvnkvalitet
- Ubehag i maven, synkebesvær eller smerter, når du synker, luft fra tarmen, betændelseslignende tilstand (inflammation) i fordøjelseskanalen
- Infektion i huden, unormalt høj følsomhed over for sollys
- Nakkesmerter, brystsmarter
- Spontan abort
- Smerter, nattesved, nedtrykhed
- Forhøjet niveau af enzymet kreatinkinase i blodet, unormal generel fysisk tilstand, ændringer i hjertets elektriske aktivitet (ses i EKG)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Wakix indeholder

Aktivt stof: pitolisant.

Wakix 4,5 mg tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon type A, talcum, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, poly(vinylalkohol), titandioxid (E 171), macrogol 3350.

Udseende og pakningsstørrelser

Wakix 4,5 mg er en hvid, rund, filmoverttrukket tablet på 3,7 mm, bikonveks, mærket med "5" på den ene side.

Wakix 18 mg er en hvid, rund, filmoverttrukket tablet på 7,5 mm, bikonveks, mærket med "20" på den ene side

Wakix fås i en tabletbeholder med 30 eller 90 tabletter.

Wakix 4,5 mg: Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter.

Wakix 18 mg: Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter eller pakninger med 1 tabletbeholder med 90 tabletter eller multipakninger med 90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

Fremstiller

Wakix 18 mg
Inpharmasci
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue Nungesser
59121 Prouvy
Frankrig

Wakix 4,5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

Hvis ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal henvende til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

България
GTS Solution
+40 21 528 02 92
info@gotosolution.com

Lietuva
UAB Norameda
+370 5 2306499
info@norameda.com

Luxembourg/Luxemburg
Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Česká republika

BIOXA Therapeutics (Czech) s.r.o.
+420 606 501 778
info@bioxa.cz

Danmark

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.
+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

Eesti

UAB Norameda Eesti filiaal
+372 514 2118
info@norameda.com

Ελλάδα

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

España

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

France

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Hrvatska

Lenis farmacevtika d.o.o.
+386 1 23 50 700
info@lenis.si

Ireland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Ísland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Italia

Bioprojet Italia srl
+39 02 84254830

Magyarország

UAB Norameda
+370 5 2306499
info@norameda.com

Malta

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

Norge

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.
+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Österreich

Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

Polska

Norameda Polska Sp. z o.o.
+48 504 278 778
info.pl@norameda.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
00351 214 449 600
geral-pt@ferrer.com

România

GTS Solution
+40 21 528 02 92
info@gotosolution.com

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.
+386 1 23 50 700
info@lenis.si

Slovenská republika

BIOXA Therapeutics s.r.o.
+421 907 927 010
info@bioxa.sk

Suomi/Finland

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.

info@bioprojet.it

+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Κύπρος

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Sverige

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.
+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Latvija

Norameda pārstāvniecība
+371 29272107
info@norameda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.